

УДК 618.2

МЕСТО АГОНИСТОВ ГОНАДОЛИБЕРИНА В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

О.В. Лысенко, И.В. Смирнова, Ю.В. Занько

Реферат

Длительное и непрерывное введение агонистов ГнРГ вызывает кратковременное повышение уровня гонадотропинов гипоталамусом, а затем происходит снижение синтеза ФСГ и ЛГ. Данный парадоксальный эффект используется в лечении многих гинекологических заболеваний.

В течение последних десятилетий бесплодный брак остается актуальной медицинской и социальной проблемой. По литературным данным, бесплодные брачные пары как в Республике Беларусь, так и в Российской Федерации составляют 10-15,0%, а это только видимая часть проблемы [9].

Не менее актуальной в современной гинекологии на настоящий период времени остается проблема разработки эффективных методов терапии женского бесплодия, что обусловлено, с одной стороны высокой его частотой, с другой – многофакторностью этиологии. Необходимо отметить, что среди причин женского бесплодия эндометриоз встречается в 35-65% случаев, миома матки – у 30% пациенток [9]. В 13,3-27,0% случаев миома матки наблюдается в репродуктивном возрасте. А миома матки в сочетании с другой гинекологической патологией – одно из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста [10, 15]. На рубеже последних десятилетий вызывают оправданные дискуссии вопросы лечения миомы матки и эндометриоза, поскольку стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции пациенток. Как сказано выше, миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью репродуктивной системы и определяет наибольшее число оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста [4]. Первичное и вторичное бесплодие может сопутствовать данному заболеванию. Учитывая, что контингент больных с миомой матки постоянно омолаживается, эта проблема приобретает все большую актуальность в связи поздним планированием женщинами беременности, когда значительно повышается риск возникновения миомы, эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза как основных причин неудач в реализации репродуктивной функции [15]. До настоящего времени остаются неизвестными триггерные механизмы, вызывающие процессы роста миоматозных узлов. Исследования по изучению механизмов воздействия препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), которые применяются при консервативной терапии больных с миомой матки, дополнили представления о роли стероидных гормонов и их рецепторов в генезе данного патологического состояния [4].

Несмотря на достаточно успешное применение консервативных методов лечения миомы матки, количество радикальных операций остается высоким, несмотря на

то, что метод хирургического лечения имеет много отрицательных сторон [10]:

- осложнения во время оперативного вмешательства,
- потеря или еще большее снижение репродуктивной функции,
- снижение качества жизни.

Поэтому, тенденция последнего десятилетия в лечении миомы матки – разработка комплексного лечения больных с миомой матки, включающего малоинвазивные, органосохраняющие операции, эмболизацию маточных артерий, гормональную терапию.

Еще одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии остается проблема лечения эндометриоза. Это заболевание ведет к нарушению менструальной и репродуктивной функций, снижает качество жизни [3]. Необходимо отметить, что в структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы, однако его патогенез остается до сих пор до конца не изученным [12]. По данным разных авторов, частота этого заболевания колеблется от 7 до 50% у пациенток репродуктивного возраста [32]. Бесплодие у пациенток с эндометриозом наблюдается в 30-50% случаев [8]. При наружном генитальном эндометриозе первичное и вторичное бесплодие встречается одинаково часто, а при аденомиозе вторичное бесплодие отмечается в четыре раза чаще, чем первичное. Коэффициент фертильности (отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста) при эндометриозе составляет 0,02-0,10, тогда как у здоровых женщин он равен 0,15-0,20. Вместе с тем это заболевание нельзя относить к абсолютным причинам бесплодия [8]. Ряд авторов в качестве причины бесплодия при эндометриозе рассматривает нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, следствием которых являются ановуляция, недостаточность функции желтого тела, синдром неовулировавшего фолликула, нарушение соотношения эстрогенных фракций в сторону повышения экскреции эстрона и эстрадиола [8, 6]. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на регулярный менструальный цикл, истинная овуляция у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом наблюдается не во всех менструальных циклах. Бесплодие при эндометриозе также связывают с существенными изменениями в концентрации цитокинов, факторов роста, интерлейкинов и простагландинов в перитонеальной жидкости и секрете внутри маточной трубы [24]. Изменения, описанные выше, в местном иммунном гомеостазе могут оказать неблагоприятное влияние на подвижность и оплодотворяющую способность сперматозоидов. Локальные иммунологические нарушения в эндометрии также могут быть отнесены к причинам, препятствующим нормальной имплантации эмбрионов [8, 24]. В последние годы были получены доказательство негативного влияния эндометриоза на оогенез [8, 26, 28]. Было показано, что степень неблагоприятного воздействия на оогенез зависит от тяжести заболевания [8, 26]. Одной из очевидных причин бесплодия при эндометриозе является «механический фактор», обусловленный развитием спаечно-рубцового процесса в области малого таза, что приводит к нарушению нормальных анатомо-функциональных взаимоотношений между яичником и маточной трубой, вызывает нарушение транспортной

функции и проходимости маточных труб [8, 24]. Можно объединить функциональные и анатомические патогенетические факторы бесплодия при эндометриозе в следующие группы [8]:

- вызывающие нарушение транспорта сперматозоидов;
- вызывающие нарушение оплодотворения;
- вызывающие нарушение развития презембриона;
- вызывающие нарушение имплантации и развития беременности.

Не вызывает сомнения, что в патогенезе бесплодия при эндометриозе ведущая роль принадлежит сочетанию нескольких из перечисленных выше факторов [8].

Выбор адекватной терапии эндометриоза затруднен из-за отсутствия установившихся взглядов на этиологию и патогенез заболевания, а также частое его сочетание с гиперпластическими процессами в эндо- и миометрии [3, 13]. На основе исследований в области этиологии, патогенеза и клиники эндометриоза, разрабатывается концепция лечения заболевания, включающего хирургический метод и медикаментозную терапию [3, 2, 13, 5]. Основным компонентом консервативной медикаментозной терапии является гормонмодулирующее лечение, направленное на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость или погашение функции эктопических очагов при неполном удалении во время операции [3, 2, 7].

Эндометриоз чаще всего развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении, при дефиците прогестерона [1, 12]. Поэтому патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, т.е. уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [3, 2, 13].

С начала 80-х годов XX века для лечения эндометриоза используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) [3, 2]. На сегодняшний день они признаны препаратами первой линии при лечении тазовых болей, обусловленных эндометриозом. Препараты данной группы отличаются выраженной молекулярной специфичностью и взаимодействуют с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза. Высокая активность синтетических аналогов делает образующиеся комплексы очень прочными, вследствие чего передняя доля гипофиза становится нечувствительной к эндогенному гонадолиберину, наступает десенситизация гипофиза и, как результат, появляется клиника «медикаментозной кастрации». Данная фармакологическая группа представлена широким спектром препаратов, различных по способу введения:

- эндоназальная форма - нафарелин, бусерелин, синарел, супрефакт;
- депо-формы: золадекс, декапептил-депо, диферелин.

Побочные эффекты эстрогендефицитного состояния, особенно снижение минеральной плотности костной ткани, нивелируются фитоэстрогенами, гомеопатическими средствами, заместительной гормональной терапией (климадинон, клиогест, эстрогены, прогестагены), а также ливиалом и др. В качестве профилактики гипоестрогении рекомендуются различные схемы и препараты [3, 2]

В основе терапевтического действия агонистов ГнРГ лежит связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с

последующей блокадой секреции гонадотропинов (ГТ) и соответственно половых стероидов, которые являются основными факторами роста миомы матки. В результате обратимого подавления продукции ФСГ и ЛГ снижается концентрация в крови эстрадиола, в последующем вероятный механизм действия а-ГнРГ на яичники состоит в их прямом ингибирующем влиянии и уменьшении чувствительности к ГТ. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, сопровождается аменореей и приводит к торможению роста и обратному развитию гормонально-зависимых опухолей (миома матки, рак предстательной железы). После прекращения лечения физиологическая секреция гормонов восстанавливается. «Идеальная» конечная цель терапии — полная регрессия опухоли, которая при применении только а-ГнРГ не достигается. Таким образом, препараты данной группы целесообразно применять либо в качестве долгосрочной терапии, либо как этап комбинированного метода лечения [3, 6, 7].

В настоящее время для медикаментозного лечения миомы матки небольших размеров широко применяются синтетические аналоги гонадолиберина. Имеющиеся публикации в большей степени посвящены использованию следующих препаратов: золадекс, бусерелин, декапептил депо [3, 14, 1].

Установлено, что хирургическое лечение эндометриоза улучшает прогноз в ЭКО особенно у женщин моложе 35 лет [8, 25]. В отношении необходимости гормональной терапии после хирургического вмешательства, мнения расходятся. По мнению К. Lin и соавт. [8, 20], гормональная терапия после хирургического лечения не улучшает прогноз в отношении наступления беременности, а, значит, нет необходимости ее проводить, если целью лечения является преодоление бесплодия. В тоже время при отсутствии хирургического вмешательства гормональное лечение перед проведением ВРТ авторы рассматривают, как наилучшую альтернативу. В других исследованиях показано, что применение а-ГнРГ перед проведением ЭКО/ИКСИ увеличивает частоту наступления беременности и родов [8, 30, 16, 22, 19]. Авторы отмечают, что применение а-ГнРГ перед проведением ВРТ не ухудшает ответ яичников на индукцию суперовуляции, не приводит к увеличению дозы гонадотропинов [8, 27]. Корсак В.С. и соавт. было проведено исследование, направленное на выяснение влияния терапии препаратами а-ГнРГ на исходы ЭКО/ИКСИ у пациенток с эндометриозом. Анализ полученных результатов показал, что при использовании супердлинного протокола (золадекс 3,6 мг в течение 3 мес) частота наступления беременности увеличивается в 2,2 раза по сравнению с результатами применения длинного протокола (золадекс 3,6 мг или трипторелин 0,05 мг с 21-го дня менструального цикла) [8, 11]. Во многих исследованиях, было показано, что применение а-ГнРГ перед проведением ВРТ снижает уровень сывороточных РГ и цитокинов, увеличивает количество маркеров восприимчивости эндометрия, уменьшает концентрацию интерлейкина - 1 (IL-1), снижает активность натуральных киллеров, повышает экспрессию интегрин. Указанные изменения, очевидно, и являются факторами, обеспечивавшими повышение частоты имплантации в ЭКО [8, 20, 27].

Далее мы приводим два клинических примера успешного использования нами препарата Золадекс при ведении пациенток с бесплодием на фоне миомы матки и эндометриоза.

Пример 1

Пациентка А., 34 года. Диагноз: Первичное бесплодие. Миома матки.

Длительность бесплодия 8 лет. Пациентка обследована клинически и лабораторно. Концентрации следующих гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, антитела к ТГ, антитела к ТПО, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, ДГЭАС, эстрадиол, прогестерон – в пределах нормативных значений. Зарегистрированы овуляторные менструальные циклы (двухфазная ректальная температура, овуляция подтверждена также при произведении фолликулометрии). Обследование на инфекции передающиеся половым путем (хламидии, мико-, уреоплазмы) методом ПЦР – результат отрицательный. При проведении метросальпингографии – маточные трубы проходимы. Анализ эякулята – патологии не обнаружено. При проведении кольпоскопии патологии не обнаружено. Произведено УЗИ щитовидной и молочных желез – патологии не обнаружено. При УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком по передней стенке матки визуализируется 2 интерстициальных миоматозных узла. Один узел диаметром 3,8 см, второй – 2,9 см. Перед направлением пациентки на ЭКО, решено провести курс лечения Золадексом 3,6 мг, три инъекции 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. Через 3 месяца произведено УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком. Обнаружено уменьшение размеров обоих миоматозных узлов. Первый интерстициальный миоматозный узел уменьшился до 1,8 см, второй – до 1,6 см. Женщина направлена для проведения ЭКО, на настоящий момент беременность 25 недель, протекает без осложнений.

Пример 2

Пациентка Б., 32 года. Диагноз: Первичное бесплодие. Наружный генитальный эндометриоз.

Длительность бесплодия 12 лет. Пациентка обследована клинически и лабораторно. Концентрации следующих гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, антитела к ТГ, антитела к ТПО, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, ДГЭАС, эстрадиол, прогестерон – в пределах нормативных значений. Наружный генитальный эндометриоз выставлен после проведения лапароскопии. Произведена операция: Лапароскопия, коагуляция яичников и эндометриоидных гетеротопий. При введении метиленовой синьки в матку, синька свободно поступила в брюшную полость через обе маточные трубы. Зарегистрированы овуляторные менструальные циклы (двухфазная ректальная температура, овуляция подтверждена также при произведении фолликулометрии). Обследование на инфекции передающиеся половым путем (хламидии, мико-, уреоплазмы) методом ПЦР – результат отрицательный. Анализ эякулята – патологии не обнаружено. При проведении кольпоскопии патологии не обнаружено. Произведено УЗИ щитовидной и молоч-

ных желез – патологии не обнаружено. При проведении УЗИ органов малого таза патологии не обнаружено. Перед направлением пациентки для проведения ЭКО, решено провести курс лечения Золадексом 3,6 мг, три инъекции 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. На настоящий момент беременность 34 недели, двойня.

Положительный эффект в лечении гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) подтвержден исследованиями различных авторов.

Агонисты ГнРГ могут воздействовать на пролиферацию клеток эндометрия как непрямым путем – блокируя гормональное влияние и вызывая гипострогению, так и прямым – влияя *in situ* на рецепторы к ГнРГ. Т. Agorastos и соавт. решили изучить, можно ли использовать агонисты ГнРГ в качестве нового средства лечения ГПЭ. Они также изучали гистологические и ДНК-цитометрические параметры ядер эндометриальных клеток для выявления возможной корреляции между ними и для оценки пролиферативного статуса на фоне терапии [29].

В этом исследовании все женщины окончили 6-месячный курс лечения агонистами ГнРГ, и прошло как минимум 12 месяцев после лечения (за исключением двух пациенток, которым была произведена гистерэктомия из-за рецидива ГПЭ).

Продемонстрировано также прямое влияние агонистов ГнРГ, возможно, оказываемое за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. В 1992 г. Kullander предположил, что терапия агонистами ГнРГ может также применяться при аденоматозной гиперплазии эндометрия у молодых женщин, не осуществивших репродуктивную функцию. Кроме того, очевидна необходимость контрольного периода обследования и гистологического мониторинга при консервативном лечении ГПЭ.

Большинство публикаций о лечебном применении агонистов ГнРГ при ГПЭ в настоящее время приходит из Италии и Испании, где несколько рабочих групп изучали консервативное лечение простой ГПЭ без атипии, так называемой формой низкого риска развития рака тела матки. Ткань эндометрия для исследования получали при помощи диагностического выскабливания под контролем гистероскопии, депо-формы агонистов использовали в течение 4-6 мес. Все авторы пришли к заключению, что использование агонистов ГнРГ в таких случаях оказывает благоприятный эффект на консервативное ведение этих нарушений. Но основным недостатком этих исследований является недостаточное время контрольного периода наблюдений после окончания лечения – только 1 мес. в одном исследовании, 3 мес. в трех, 6 мес. еще в трех исследованиях, 12 мес. только в одном исследовании. Таким образом, обнадеживающие результаты этих исследований должны быть критически пересмотрены, и как минимум 7 из 8 исследований должны рассматриваться только как предварительные [17, 23, 21].

Т. Agorastos и соавт. считают, что из-за возможной множественной локализации или одновременного существования разных типов ГПЭ, оптимальным методом забора материала эндометрия является раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала, хотя на этот счет существуют разные мнения, предлагающие альтернативные методики забора материала для гистологического исследования [29]. По данным

исследования, чем дольше период наблюдения, тем более репрезентативна окончательная оценка эффективности консервативного лечения ГПЭ. Как показали авторы, из 42 пациенток только у одной случился рецидив ГПЭ к концу лечения агонистами ГнРГ, у 2-х – через 6 мес. после окончания лечения, у 7-ми – более чем через 19,2 месяцев. Самый поздний срок рецидива – 16,5 месяцев после прекращения лечения. Результаты такого длительного периода наблюдения очень отличаются от таковых при более коротком периоде. Кроме того, клинический период наблюдения за пациентками (без гистологической верификации, анализ данных менструального цикла, клинического и ультразвукового исследования), который продолжался в данном исследовании в среднем 2,5 года (максимально 45 мес.) также продемонстрировал возможность не прямой оценки состояния эндометрия у пациенток, ранее леченных агонистами ГнРГ. На основании этого, авторы решили не осуществлять последующих гистологических исследований эндометрия после среднего периода гистологического наблюдения 19,2 месяцев, поскольку дальнейшее клиническое наблюдение у всех 34 пациенток (за исключением 7 с рецидивом ГПЭ и одной с ДМК, которым пришлось сделать гистерэктомию), в основном показывало состояние перименопаузы (76,5%) или нормального менструального цикла без дисфункциональных кровотечений (23,5%), что позволило им сделать заключение об отсутствии рецидива ГПЭ у этих пациенток [29].

Также интересен факт, что ни у одной пациентки с исходным диагнозом сложной ГПЭ не было рецидива во время контрольного периода наблюдения после окончания лечения, все случаи рецидивирования встречались в группе пациенток с исходным диагнозом простой гиперплазии. Кроме того, интересно, что во всех этих случаях исходно простая ГПЭ рецидивировала в форме сложной ГПЭ. Однако факт того, что все рецидивы возникли в группе простой, а не сложной гиперплазии, может служить доказательством того, что агонисты ГнРГ по-разному влияют на простую и сложную ГПЭ.

Другие исследователи предположили, что может существовать два патогенетических пути канцерогенеза в эндометрии. Первый путь – развивающийся на фоне гиперэстрогении, имеет более благоприятный прогноз. Второй путь – обычно случается без клинических признаков гиперэстрогении и имеет более агрессивное течение. Ни одной из пациенток ранее не проводили терапию эстрогенами. Рассматривая ИМТ как косвенный индикатор гиперэстрогении, авторы обнаружили, что у женщин с исходным диагнозом сложной ГПЭ был достоверно более высокий ИМТ, чем у женщин с простой ГПЭ. Этот факт можно интерпретировать как не прямое указание на большую частоту ожирения и более высокий уровень эстрогенов в группе женщин со сложной гиперплазией по сравнению с группой с простой гиперплазией. Антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ в отношении эндометрия был подтвержден гистологически во время лечения и через 6 мес. после лечения. Из 42 пациенток с исходной ГПЭ первое раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала выявило атрофию у 70%, функциональный эндометрий у 27% и рецидивирование ГПЭ только у 1-ой пациентки. Однако, в первые 6 месяцев после прекращения терапии происхо-

дит возвращение эндометрия в функционирующее состояние и статистически достоверно. Во время дальнейшего контрольного времени после прекращения лечения значимых изменений этого состояния не наблюдалось (за исключением случаев с рецидивированием ГПЭ). Значит, можно заключить, что значительное антипролиферативное действие все-таки оказывают именно агонисты ГнРГ.

Данные исследования демонстрируют, что агонисты ГнРГ оказывают основной эффект в течение первых трех месяцев лечения, этот эффект усиливается при продлении лечения еще на 3 мес., но не в такой степени. В течение контрольного периода наблюдения – 1,5 года после окончания лечения – ДНК-параметры ядер клеток эндометрия остаются неизменными, в состоянии, характерном для времени непосредственного окончания терапии, тогда как морфометрические параметры ядер несколько возвращаются, но не достигают состояния до лечения.

Sukhikh G.T. и соавт., 2005, показали, что аденоматозная гиперплазия эндометрия связана с уменьшением продукции mRNA PCNA ($p < 0,05$) и IGF-I ($p < 0,05$) и увеличением продукции mRNA Fas ($p < 0,01$), а терапия аденоматозной гиперплазии эндометрия Золадексом приводит к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I и уменьшению продукции mRNA TGF- β 2 ($p < 0,05$) и IL-1 β ($p < 0,01$) [18].

Обзоры литературы очень редко относительно морфометрического исследования ядер клеток эндометрия при гиперплазии и карциноме. Объем ядер считается оптимальным параметром для отграничения атипичской ГПЭ от высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, а минимальный поперечный размер ядра в сочетании с плоидностью и степенью инвазии в миометрий используется как серьезный прогностический индикатор карциномы эндометрия. На основании результатов ядерной морфометрии, нельзя сформулировать какое-либо прогностическое или диагностическое сочетание параметров. Вариации средних значений морфометрических параметров при простой и сложной ГПЭ оказываются незначительными до, в начале и после лечения. Эти колебания менее значимы, чем снижения средних значений параметров ДНК в течение первых трех месяцев лечения, но показывают достоверные изменения в течение первых 6 мес. после окончания лечения, в то время как параметры ДНК достоверно в этот период не меняются. Это может рассматриваться как признак того, что морфометрия ядер изолированно достаточно чувствительна для регистрации процессов дифференцировки, происходящих в ядерном геноме, как минимум для различения атрофического и функционального состояний эндометрия.

Наконец, на основании сходных патогенетических механизмов можно предположить возможность применения агонистов ГнРГ в качестве возможной гормональной терапии не только фоновых и предраковых, но и злокачественных состояний эндометрия, как это уже применяется при других злокачественных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева, У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2004. – № 1. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/52/527/>. – Дата доступа: 16.08.10.
2. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М., 1998. – С. 8-32, 216-310.
3. Адамян, Л.В. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) / Л.В. Адамян, А.А. Осипова, М.М. Сонова // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2006. – №5. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/286/4331/>. – Дата доступа: 16.08.10.
4. Бурлев, В.А. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С. В. Павлович // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2004. – № 1. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/272/4125/>. – Дата доступа: 16.08.10.
5. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. – М., 1998. – С. 8-32, 216-310.
6. Волков, Н.И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Н.И. Волков // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 56-58.
7. Кондриков, Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов. Гинекологическая патология / Н.И. Кондриков. – М., 2000. – С. 102-107.
8. Корсак, В.С. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В.С. Корсак, О.Е. Васильева, Э.В. Исакова // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2006. – № 3. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/184/2718/>. – Дата доступа: 16.08.10.
9. Крутова, В.А. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/429/6431/>. – Дата доступа: 16.08.10.
10. Озолина, Л.А. Люкрин депо и его клиническое применение в комплексном лечении больных с миомой матки / Л.А. Озолина, О.Ю. Игнатченко, И.А. Лапина // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/429/6434/>. – Дата доступа: 16.08.10.
11. Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы индукции суперовуляции) / В.С. Корсак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2003. – № 4. – С. 53-55.
12. Самойлова, Т.Е. Антигестаген в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза / Т.Е. Самойлова, М.А. Шорохова, В.А. Бурлев // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/479/7253/>. – Дата доступа: 16.08.10.
13. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Мед-информ, 2000. – С. 408-432.
14. Соломатина, А.А. Принципы терапии эндометриоза яичников / А.А. Соломатина, А.В. Пашкова // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2004. – № 3. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/83/762/>. – Дата доступа: 16.08.10.
15. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки / В.И. Краснополянский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2005. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/87/845/>. – Дата доступа: 16.08.10.
16. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction / S.Y. Ku [e.a.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2003. – Vol. 109, № 1. – P. 55-59.
17. Direct effects of GnRH agonists in human hormone-sensitive endometrial cells / G. Sica [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2001. – Vol. 176, № 1-2. – P. 121-128.
18. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy / G.T. Sukhikh [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2005. – Vol. 139, №2. – P. 235-237.
19. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis / E.S. Surrey [e.a.] // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 699-704.
20. Effectiveness of postoperative adjuvant therapy in improving reproductive outcome of endometriosis-associated infertility / K.C. Lin [e.a.] // J Formos Med Ass. – 2001. – Vol. 100, № 7. – P. 466-470.
21. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer / G. Garuti [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 269-273.
22. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis / D. Rickes [e.a.] // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 757-762.
23. Jadoul, P. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma / P. Jadoul, J. Donnez // Fertility and Sterility. – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 1315-1324.
24. Ledger, W.L. Endometriosis and infertility: an integrated approach / W.L. Ledger // Int J Gynecol Obstet. – 1999. – Vol. 64, №1. – P. 33-40.
25. Olivennes, F. Results of IVF in women with endometriosis / F. Olivennes // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2003. – Vol. 32, №8. – P. 45-47.
26. Saito, H. Endometriosis and oocyte quality / H. Saito [e.a.] // Gynecol Obstet Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 46-51.

27. Sallam, H. GnRH agonists before IVF in endometriosis: a meta analysis / H. Sallam, J.A. Garcia-Velasco, A. Arici // Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 169.
28. Shu-Huei, K. Oxidative Damage and Mitochondrial DNA Mutations with Endometriosis / K. Shu-Huei // Ann NY Acad Sci. – 2005. – Vol. 1042. – P. 186-194.
29. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data / T. Agorastos [et al.] // Gynecologic Oncology. – 1997. – Vol. 65, №1. – P. 102-114.
30. Zikopoulos, K. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis / K. Zikopoulos, E.M. Kolibianakis, P. Devroey // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol. 83, № 7. – P. 651-655.

PLACE OF AGONISTS OF GONADOLIBERIN IN THE PRACTICE OF OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

O.V. Lysenko, I.V. Smirnova, Y.V. Zanko

Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

Long and continuous introduction of GnRH agonists causes short-term increase of level of gonadotropins by hypothalamus, and then there is a decrease in synthesis FSH and LH. The given paradoxical effect is used in treatment of many gynecologic diseases.